

参麦注射液联合肠内营养对重度心功能不全患者免疫功能的影响

崔可 余国亮 张远怀 蒋永波 林荣海 张胜 钱玲珠 周益萍

浙江省台州医院重症医学科, 浙江台州 317000

通信作者: 崔可, Email: cuike@enzemed.com

【摘要】 目的 观察参麦注射液联合肠内营养(EN)对心功能不全患者免疫功能的影响。**方法** 选择浙江省台州医院重症医学科 2015 年 6 月至 2018 年 6 月收治的重度心功能不全患者 57 例, 31 例患者在常规西医治疗基础上给予(EN 组); 26 例患者在上述治疗的同时静脉滴注(静滴)参麦注射液 100 mL/d(参麦注射液组); 两组均连用 7 d 后评价疗效。观察两组患者治疗前后 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和免疫抑制细胞 CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)水平的变化。**结果** 两组治疗后外周血 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 水平均较治疗前明显升高[CD3⁺: EN 组为 0.539 ± 0.126 比 0.379 ± 0.093 , 参麦注射液组为 0.652 ± 0.185 比 0.393 ± 0.091 ; CD4⁺: EN 组为 0.402 ± 0.121 比 0.275 ± 0.066 , 参麦注射液组为 0.524 ± 0.168 比 0.281 ± 0.077 ; CD4⁺/CD8⁺: EN 组为 1.83 ± 0.70 比 1.11 ± 0.70 , 参麦注射液组为 2.81 ± 0.91 比 1.19 ± 0.58 ; CD14⁺HLA-DR: EN 组为 $(43.3 \pm 7.1)\%$ 比 $(35.4 \pm 5.7)\%$, 参麦注射液组为 $(54.9 \pm 6.2)\%$ 比 $(36.1 \pm 8.3)\%$]; EN 组治疗后 CD8⁺ 较治疗前降低(0.223 ± 0.052 比 0.253 ± 0.081), 参麦注射液组治疗后 CD8⁺ 较治疗前升高(0.288 ± 0.051 比 0.259 ± 0.078), 且参麦注射液组治疗后上述指标明显高于 EN 组[CD3⁺: 0.652 ± 0.185 比 0.539 ± 0.126 , CD4⁺: 0.524 ± 0.168 比 0.402 ± 0.121 , CD8⁺: 0.288 ± 0.051 比 0.223 ± 0.052 , CD4⁺/CD8⁺: 2.81 ± 0.91 比 1.83 ± 0.70 , CD14⁺HLA-DR: $(54.9 \pm 6.2)\%$ 比 $(43.3 \pm 7.1)\%$, 均 $P < 0.05$]。**结论** 重度心功能不全患者在早期 EN 基础上联合使用参麦注射液, 对患者 T 淋巴细胞免疫功能有一定的改善作用, 其机制可能与增强 T 淋巴细胞活化, 促进 CD14⁺ 单核细胞免疫呈递有关。

【关键词】 心功能不全; 参麦注射液; 肠内营养; T 淋巴细胞; CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR

基金项目: 浙江省台州市科技计划项目(1402ky06); 浙江省医学会科研项目(2015zyc-A103)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.017

Effects of Shenmai injection combined with enteral nutrition on immune function of patients with severe cardiac insufficiency Cui Ke, Yu Guoliang, Zhang Yuanhuai, Jiang Yongbo, Lin Ronghai, Zhang Sheng, Qian Lingzhu, Zhou Yiping

Department of Critical Care Medicine, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 317000, Zhejiang, China

Corresponding author: Cui Ke, Email: cuike@enzemed.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of Shenmai injection combined with enteral nutrition (EN) on immune function in patients with severe cardiac insufficiency. **Methods** Fifty-seven patients with severe cardiac insufficiency admitted to the Department of Critical Care Medicine of Taizhou Hospital of Zhejiang Province from June 2015 to June 2018 were divided into an EN group (31 cases) and an EN group combined with Shenmai injection group (26 cases). The EN group was given EN on the basis of routine western medicine treatment, while in the EN combined with Shenmai injection group was treated additionally by intravenous drip of Shenmai injection 100 mL/d on the basis of above EN group treatment. The efficacies of the two groups were evaluated after consecutive 7-day treatment in the two groups. The changes in levels of subsets of T-lymphocytes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) and immunosuppressive cells CD14⁺ monocyte human leukocyte antigen DR (HLA-DR) were observed before and after treatment. **Results** After treatment, the levels of T-cell subsets CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and CD14⁺ monocytes HLA-DR in the peripheral blood of the two groups were significantly higher than those before treatment [CD3⁺: EN group was 0.539 ± 0.126 vs. 0.379 ± 0.093 , Shenmai injection group was 0.652 ± 0.185 vs. 0.393 ± 0.091 ; CD4⁺: EN group was 0.402 ± 0.121 vs. 0.275 ± 0.066 , Shenmai injection group was 0.524 ± 0.168 vs. 0.281 ± 0.077 ; CD4⁺/CD8⁺: EN group was 1.83 ± 0.70 vs. 1.11 ± 0.70 , Shenmai injection group was 2.81 ± 0.91 vs. 1.19 ± 0.58 ; CD14⁺HLA-DR: EN group was $(43.3 \pm 7.1)\%$ vs. $(35.4 \pm 5.7)\%$, Shenmai injection group was $(54.9 \pm 6.2)\%$ vs. $(36.1 \pm 8.3)\%+ in EN group decreased (0.223 ± 0.052 vs. 0.253 ± 0.081), while CD8⁺ in shenmai injection group increased (0.288 ± 0.051 vs. 0.259 ± 0.078), and the increase degrees of the above-mentioned indexes in EN combined with Shenmai injection group were more obvious than those in the EN group after treatment [CD3⁺: 0.652 ± 0.185 vs. 0.539 ± 0.126 , CD4⁺: 0.524 ± 0.168 vs. 0.402 ± 0.121 , CD8⁺: 0.288 ± 0.051 vs. 0.223 ± 0.052 , CD4⁺/CD8⁺: 2.81 ± 0.91 vs. 1.83 ± 0.70 , CD14⁺HLA-DR: $(54.9 \pm 6.2)\%$, $(43.3 \pm 7.1)\%$, all $P < 0.05$]. **Conclusion** The combined use of Shenmai injection and early EN can improve the immune function of T-lymphocytes in patients with severe cardiac insufficiency. The mechanism may be related to the enhancement of the activation of T lymphocytes and promotion of the CD14⁺ monocytes increase and immune function.$

【Key words】 Cardiac insufficiency; Shenmai injection; Enteral nutrition; T-lymphocytes; CD14⁺ monocytes HLA-DR

Fund program: Taizhou Science and Technology Project in Zhejiang Province (1402ky06); Scientific Research Projects of Zhejiang Medical Association (2015zyc- A103)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.017

重度心功能不全患者临床上多出现腹胀、纳差、腹泻、消化吸收不良,加之限制液体入量、利尿等措施的使用,患者普遍存在营养摄入不足和代谢障碍,导致机体免疫功能较差^[1],容易继发感染导致病情恶化,对预后造成不良影响。本研究观察肠内营养(EN)制剂联合参麦注射液对心功能不全患者单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)水平的影响,评价联合用药对心衰患者免疫功能的改善效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2015 年 6 月至 2018 年 6 月本院重症医学科收治的重度心功能不全患者 57 例。

1.1.1 纳入标准:① 年龄≥18 岁者;② 美国纽约心脏学会(NYHA)心功能分级≥Ⅲ级,或超声心动图检查显示左室射血分数(LVEF)≤0.40 者。

1.1.2 排除标准:① 既往有先天性心脏病病史;② 合并风湿免疫系统疾病;③ 使用胸腺肽、丙种球蛋白、输注异体血浆等调节免疫的药物;④ 7 d 内死亡或放弃治疗。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并通过医院伦理委员会的批准(审批号:2017-05-19),对患者采取的治疗和检测均得到过患者或家属的知情同意。

1.2 一般资料及研究分组:患者中男性 36 例,女性 26 例;年龄 39~80 岁,平均(65.4±3.3)岁。其中心源性休克 26 例。导致心衰的原因包括:缺血性心肌病 6 例、急性心肌梗死 12 例、尿毒症 7 例、高血压性心脏病 4 例、风湿性心脏病 5 例、慢性肺原性心脏病 6 例、心脏瓣膜病 6 例、病毒性心肌炎 3 例、扩张性心肌病 2 例、感染性 6 例。将患者按治疗方法不同分为 EN 组(31 例)和参麦注射液组(26 例)。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 不同治疗方法两组重度心功能不全患者一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性	
EN 组	31	20	11	64.2±3.7
参麦注射液组	26	16	10	67.2±7.8

1.3 治疗方法:两组均根据患者心功能不全类型选择合理的正性肌力药物及剂量、收缩血管药物、利尿剂等。EN 组于入组后第 2 d 开始鼻饲或经空肠给予 EN 瑞代(由华瑞制药有限公司生产),热卡量 $83.68 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;参麦注射液组在上述治疗基础上静脉滴注(静滴)参麦注射液 100 mL/d;两组连用 7 d 后评价临床疗效。

1.4 观察指标及方法:于治疗前后取两组患者肘静脉血,采用流式细胞仪检测免疫学指标 T 细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和免疫抑制细胞 CD14⁺单核细胞 HLA-DR 水平。

1.5 统计学分析:使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方法两组重度心功能不全患者治疗前后 T 细胞亚群水平比较(表 2):两组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前明显升高(均 $P<0.05$),表明 EN 有增强心衰患者 T 细胞免疫功能的作用。EN 组治疗后 CD8⁺ 水平较治疗前降低,参麦注射液组较治疗前升高,且治疗后参麦注射液上述指标水平均明显高于 EN 组(均 $P<0.05$)。提示加用参麦注射液后作用更显著。

2.2 不同治疗方法两组重度心功能不全患者治疗前后 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 水平比较(表 2):两组治疗前 HLA-DR 水平比较差异无统计学意义

表 2 不同治疗方法两组重度心功能不全患者治疗前后 T 细胞亚群及 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 水平的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD14 ⁺ HLA-DR(%)
EN 组	治疗前	31	0.379±0.093	0.275±0.066	0.253±0.081	1.11±0.70	35.4±5.7
	治疗后	31	0.539±0.126 ^a	0.402±0.121 ^a	0.223±0.052 ^a	1.83±0.70 ^a	43.3±7.1 ^a
参麦注射液组	治疗前	26	0.393±0.091	0.281±0.077	0.259±0.078	1.19±0.58	36.1±8.3
	治疗后	26	0.652±0.185 ^{ab}	0.524±0.168 ^{ab}	0.288±0.051 ^{ab}	2.81±0.91 ^{ab}	54.9±6.2 ^{ab}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与 EN 组治疗后比较,^b $P<0.05$

义($P<0.05$); 治疗后两组 CD14⁺HLA-DR 水平均较治疗前显著升高,且加用参麦注射液组治疗后 CD14⁺HLA-DR 水平明显高于 EN 组(均 $P<0.05$)。

3 讨论

营养障碍和免疫功能下降是重度心功能不全患者临床上普遍面临的问题,受液体入量的限制,严重心功能不全患者营养摄入量常存在不足。患者由于食欲差,经口摄入营养物质减少,加之气管插管,或无创通气等的应用,经鼻肠营养成为首选的营养支持方式。对重度心衰患者而言,在不增加液体负荷的情况下补充满足患者所需的能量、改善免疫功能意义重大。EN 制剂已被证明较肠外营养(PN)更能改善危重患者的营养学指标和免疫功能,尤其对改善肠道相关的免疫功能^[2-3],维持肠道完整性,防止肠源性感染等更有优势^[4]。且 EN 不加重器官功能负担,在液体管理方面也有较大的优势。但对严重心功能不全患者而言,由于肠道微循环功能下降,EN 制剂在肠腔内的消化、吸收、转化过程均受到一定的影响^[5],使临床营养治疗的效果难以充分发挥。

传统中医认为,心功能不全患者的腹胀、口干、纳差、乏力、畏寒等症状,属于“心气不足、心阳不足、气阴两虚”导致脾胃功能不足的范畴。“心属火,脾属土,火生土,”在脏腑功能上心与脾具有相生的关系,临床上通过“补心气、滋心阴、温心阳”能改善心衰患者胃肠道症状。参麦注射液是由红参、麦冬提取而成的中成药,可用于气阴两虚、肾气虚、心血瘀阻等中医证型疾病的治疗,主证以虚、瘀为特征,符合心功能不全的病理生理学机制和临床表现^[6]。研究表明,参麦注射液可改善危重症患者的心功能,提高心肌收缩力,有直接正性肌力作用;并能改善血流动力学状态及微循环,提高患者的消化吸收功能,增加食欲^[7]。同时对机体细胞免疫功能也有调节作用^[8]。因此,在常规 EN 的基础上联合参麦注射液有可能使患者获得更好的营养和免疫功能支持。

骨髓衍生抑制细胞(MDSCs)是机体抑制免疫的调节剂,作为 T 淋巴细胞的免疫细胞——单核细胞 HLA-DR 的表达起到了关键作用。CD14⁺T 淋巴细胞通过其表面的 T 细胞受体(TCR)识别单核-巨噬细胞表面 HLA-DR 与外来抗原肽形成的复合物,与之结合后提供第一刺激信号而启动 T 细胞活化增殖及特异性免疫应答^[9]。因此,单核细胞表面 CD14⁺HLA-DR 的表达和机体的免疫功能密切相关,是目前评价患者免疫状态较为可靠重要指标^[10]。本研究显示,重度心功能不全患者实施 EN

后,外周血 T 细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显改善,而联合参麦注射液后对 T 细胞的活化作用更明显;且对改善 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 的水平也有作用,而在联合参麦注射液后,CD14⁺HLA-DR 免疫增强作用则更明显,说明在 EN 的基础上联合使用参麦注射液对重度心功能不全患者细胞免疫功能的改善有协同增效作用。

综上所述,本研究显示,在 EN 基础上联合参麦注射液,对重度心功能不全患者的细胞免疫功能有一定改善作用,其机制可能与增强 T 淋巴细胞活化,改善 CD14⁺ 单核细胞免疫递增效果,从而达到改善患者细胞免疫功能的作用有关。且临床上使用参麦注射液后未发现不良反应,值得推广使用并进行更深入的分子机制研究。

参考文献

- [1] Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited [J]. *Circ Res*, 2015, 116 (7): 1254-1268. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
- [2] Xing J, Zhang Z, Ke L, et al. Enteral nutrition feeding in Chinese intensive care units: a cross-sectional study involving 116 hospitals [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 229. DOI: 10.1186/s13054-018-2159-x.
- [3] Aziz EF, Javed F, Pratap B, et al. Malnutrition as assessed by nutritional risk index is associated with worse outcome in patients admitted with acute decompensated heart failure: an ACAP-HF data analysis [J]. *Heart Int*, 2011, 6 (1): e2. DOI: 10.4081/hi.2011.e2.
- [4] 赵秀娟,安友仲. 国内外重症营养的新进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25 (3): 330-333. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.030.
- [5] Zhao XJ, An YZ. New progress of nutrition for severe patients at home and abroad [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2018, 25 (3): 330-333. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.03.030.
- [6] Zhou H, Qian H. Relationship between enteral nutrition and serum levels of inflammatory factors and cardiac function in elderly patients with heart failure [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 397-401. DOI: 10.2147/CIA.S157507.
- [7] 张琳琳,郭洪涛,郑光,等. 文本挖掘探索参麦注射液的临床应用特点研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (7): 883-889. DOI: 10.7661/CJIM.2013.07.0883.
- [8] Zhang LL, Guo HT, Zheng G, et al. Exploring the association rules of clinical application of shenmai injection through text mining [J]. *CJITWM*, 2013, 33 (7): 883-889. DOI: 10.7661/CJIM.2013.07.0883.
- [9] 徐志清,华靖,黄瑛,等. 参附注射液治疗急性心肌梗死后急性左心衰竭疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (5): 287-289. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.05.012.
- [10] Xu ZQ, Hua J, Huang Y, et al. An observation of therapeutic effects of Shenfu (SF) injection (参附注射液) on patients with acute left ventricular failure after acute myocardial infarction [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2011, 18 (5): 287-289. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.05.012.
- [11] 于建华,郭宏伟,刘美明,等. 生脉注射液对体外循环所致机体免疫功能改变的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29 (4): 317-321. DOI: 10.3321/j.issn.1003-5370.2009.04.007.
- [12] Yu JH, Guo HW, Liu MM, et al. Impact of Shengmai injection on changes of immunological function in patients after cardiopulmonary bypass [J]. *CJITWM*, 2009, 29 (4): 317-321. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2009.04.007.
- [13] Heine A, SAE H, Schulte-Schrepping J, et al. Generation and functional characterization of MDSC-like cells [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (4): e1295203. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1295203.
- [14] Du J, Sun X, Song Y. The study of CD14⁺HLA-DR-/flow myeloid-driven suppressor cell (MDSC) in peripheral blood of peripheral T-cell lymphoma patients and its biological function [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63 (3): 62-67. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.3.12.

(收稿日期: 2019-01-31)